組織的な若手研究者海外派遣事業　報告書

筑波大学医学専門学群医学類　6年　小田切葵

＜研究施設＞

Mayo Clinic, College of Medicine

200 First Street S.W.

Rochester, MN 55905

＜所属部署＞

Department of Molecular Medicine

＜身分＞

Research Trainee

＜目的＞

再生医療、遺伝子治療分野の研究、学習

＜期間＞

2011年5月22日　～　2011年6月19日

＜研究概要＞

　今回Mayo Clinicにて携わったプロジェクトは以下の二つである。

１．Bタイプ利尿ペプチド（BNP）分泌における糖鎖修飾の役割の研究

２．GFP遺伝子を搭載したアデノ随伴ウイルス9型ベクターを用いての犬におけるベクター分布の検討

１．Bタイプ利尿ペプチド（BNP）分泌における糖鎖修飾の役割の研究

　BNPは心室壁から分泌されるホルモンで、利尿やRAA系の抑制などにより体循環血圧を下げる作用に加え、高血圧による心肥大や心筋における線維化を抑制するなど心臓に対する保護作用を示す。BNPはpro-hormoneであるpro-BNPとして産生され、その後切断されて生理活性を持つBNPと生理活性を持たないNT pro-BNPに変換される。しかし、この切断過程や分泌の詳しいメカニズムについては未だ明らかになっていない。受け入れ先の研究室では、以前の研究から培養細胞にてBNPを産生するようにした場合、細胞内で最も多く存在するのは糖鎖修飾されていないfull-lengthのBNPであり、細胞外（培養液中）に分泌された中で最も多く存在するのは幾つかのglycosylation sitesが完全に糖鎖修飾された形のBNP（glycosylated BNP）であることを明らかにしていた。また、細胞内にはglycosylated BNPはほぼ全く存在していなかった。そこで、糖鎖修飾されることがBNP分泌において大きな役割を果たしているのではないかという考えのもと、proBNPの71番目のアミノ酸であるトレオニンをアラニンに変えるという変異を加え同様に培養したところ、変異を含んだBNPを産生している細胞外では、切断後のBNPは検出されたもののglycosylated BNPは検出されなかった。この結果を踏まえて、培養細胞での実験を深めるため、またラットでの実験を進めるために、より詳細な検討が可能になる人間のNT-proBNPとラットのBNPを組み合わせたキメラ遺伝子を作った。今後はこれをウイルスベクターにより293T細胞やラットに組み込み、更なる解析を行っていく。

２．GFP遺伝子を搭載したアデノ随伴ウイルス9型ベクターを用いての犬におけるベクター分布の検討

　アデノ随伴ウイルス9型（AAV9）ベクターはマウスで心臓や膵臓への親和性を示すことが明らかにされた。今後の遺伝子治療への応用性を検討するため、rodentsだけではなく、次に犬での実験が必要になると考えられた。そのため、まずはGFP遺伝子を搭載したAAV9ベクターを用いて、実際の犬でのベクター分布を明らかにする必要がある。各臓器からサンプルを採取し、Q-PCRや共焦点顕微鏡により解析した。

＜感想＞

　Mayo Clinicは国内外で高い評価を受ける医療研究機関であるが、そのひとつの理由となるであろうことで、とても印象に残っていることがある。私が留学していた研究室のあるフロアには7人の主任研究員（Principal Investigator: PI）がいたが、その中にアメリカ人は二人のみであった。他には中国人、日本人、イギリス人、フランス人など世界中から実績や才能のある人が集められていた。アメリカの機関で研究室を維持していくのはとても厳しい。grantの額に応じて研究室の大きさは変わり、なくなればその時点で研究室は海さんとなってしまう。それでもgrantの規模は大きく、実績と能力があれば国籍に関係なく門戸は開かれている。そして大規模に実験を進め、結果を出していく。この国としての姿勢がアメリカを科学の分野で世界のトップたらしめているのだと感じた。

　また、強く感じたのは研究室同士や臨床と研究の繋がりの強さである。私が留学していたのは動物実験もあまり行わない完全に基礎研究のみの研究室であったが、循環器内科の研究室と共同で動物実験や臨床から得られた検体の解析など広い範囲での研究を行っていた。そこで必要になるのが多くのdiscussionやmeetingであるが、語学力の必要性をやはり強く感じた。世界中から研究者が集まっている環境であったが、英語を母語としない人も完璧ではないがそれぞれの意見を強く主張する。私を含め日本人は英語をもっと勉強するというより、もっと話そうとすべきだと思う。

　今回このような機会をいただいたことで、今の時点でこそ知っておくべきことを知れたと思う。将来、自分のキャリアを考えていく中で今から準備しておくべきことがたくさんあるのがわかった。支えて下さった多くの方に感謝するとともに、今後ともぜひこのような支援活動を続けていっていただきたいと思う。